

И.А.Логишинец

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ МИГРАЦИОННОГО АСКАРИДОЗА

Витебский государственный
медицинский университет

Изучено функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы крыс линии Wistar, зараженных инвазионными яйцами Ascaris suum, при специфической и патогенетической терапии. Лечение проводилось с использованием мебендазола, альбендазола или левамизола, а также посредством введения антигельминтика в сочетании с нестероидным противовоспалительным препаратом индометацином. Показано, что терапия, проведенная с 4 по 6 сутки инвазионного процесса, обеспечивает более высокие показатели гормонов у животных, получавших препараты, по сравнению с зараженными нелечеными животными. Это связано с тем, что соматические антигены, поступающие в ткани хозяина в результате гибели паразитов, обладают менее выраженной иммунизирующей активностью по сравнению с экскретами и секретами, выделяемыми личинками, во время их линьки в легких.

Аскаридоз относится к заболеваниям с выраженной аллергической симптоматикой и сопровождается нарушением эндокринного гомеостаза хозяина, поражением печени, легких, селезенки, почек и других органов и систем [1, 7]. Нами было установлено, что миграция личинок аскарид вызывает изменение функциональной активности тиреоидной системы как на центральном, так и на периферическом уровнях, что выражается в уменьшении уровней тиреотропного гормона гипофиза и гормонов щитовидной железы [5,6]. Максимальное снижение показателей ти-

реотропного гормона гипофиза, трийодтиронина и тироксина наблюдается на 7-10 сутки миграции личинок и совпадает с периодом линьки паразитов в легких [5]. Именно в этот период паразиты выделяют метаболиты, обладающие наибольшей иммунизирующей активностью и индуцирующие развитие острых аллергических реакций в органах хозяина [4]. Степень выраженности гормональных перестроек в организме хозяина зависит от количества мигрирующих личинок, т.е. имеет дозозависимый эффект [6].

Целью исследования было изучение влияния специфической и патогенетической терапии миграционного аскаридоза на функциональное состояние тиреоидной системы крыс линии Wistar.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены на 120 крысах-самцах линии Wistar массой 150-200 гр., которые были разделены на 12 групп по 10 животных в каждой. Животные 1-й группы служили интактным контролем (К), 2-й - 5-й групп - контролем на введение мебендазола (М), альбендазола (А), левамизола (Л) или индометацина (Ин). Препараты вводились внутривентрикулярно в 2% крахмальном геле объемом 1 мл в течение трех дней. У животных 6 - 12-й групп моделировали миграционный аскаридоз (И). С этой целью животным вводили per os инвазионные яйца Ascaris suum в дозе 50 яиц на грамм массы тела [2]. Животные 6-й группы не получали лекарственных препаратов и служили контролем на инвазию (ИК). Животным 7 - 12-й групп вводили per os следующие препараты: 7-й группе (И+М) - мебендазол в дозе 75 мг/кг, 8-й группе (И+А) - альбендазол в дозе 15 мг/кг, 9-й группе (И+Л) - левамизол в дозе 10 мг/кг. Животные 10-й (И+М+Ин), 11-й (И+А+Ин) и 12-й (И+Л+Ин) групп получали те же препараты в вышеуказанных дозировках в сочетании с индометацином (доза 2,14 мг/кг). Введение препаратов осуществлялось трехкратно с 4-го по 6-й дни от начала инвазии.

Забор крови для определения концентрации гормонов осуществлялся на следующий день после последнего введения препаратов, а у инвазированных животных, не получавших препараты, на 7-е сутки после заражения их яйцами *A. suum*. Концентрацию тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4) определяли радиоиммунным методом, используя наборы реактивов РИА-ТТГ, РИО- T_3 -ИПР, РИО- T_4 -ИПР (НИИ биоорганической химии НАН Беларуси). Уровни гормонов выражали в процентах к значениям интактного контроля.

Результаты экспериментов обрабатывали статистически с помощью программы электронных таблиц «Excel 2000».

РЕЗУЛЬТАТЫ

У незараженных животных, получавших препараты, уровни ТТГ, T_3 и T_4 претерпевали незначительные колебания по отношению к интактному контролю ($P > 0,05$). У всех животных, получавших мебендазол, на 3-й день введения препарата наблюдались симптомы интоксикации (вздутие живота, жидкий стул, вялость).

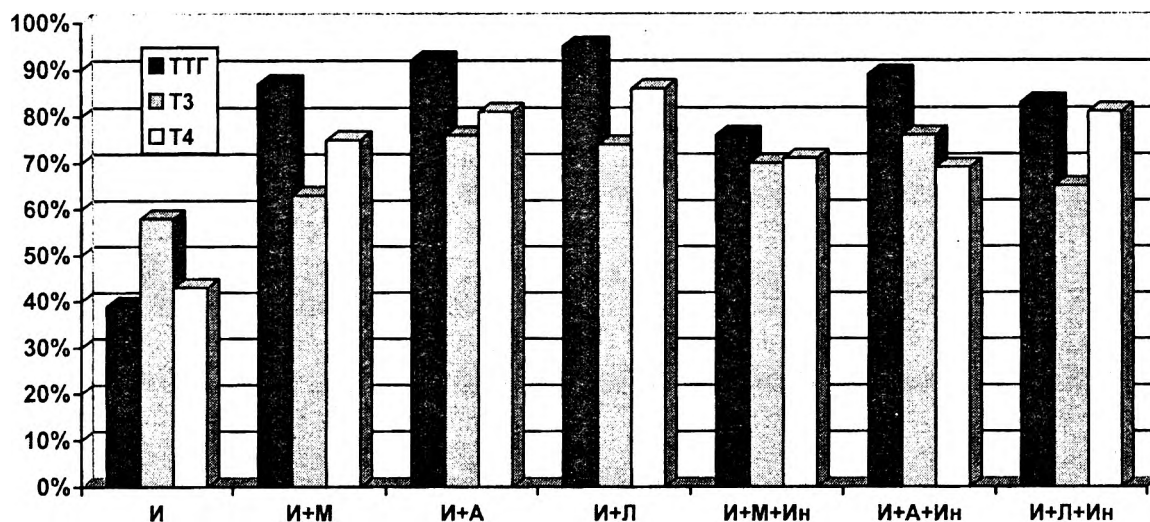
Миграция личинок *A. suum* у животных, не получавших препараты, вызвала достоверное снижение концентрации ТТГ, T_3 и T_4 . Уровни указанных гормонов

на 7 сутки инвазии составили 39 %, 58 % и 43 % от показателей интактного контроля ($P < 0,05$).

Животные, пролеченные мебендазолом, альбендазолом или левамизолом, имели более высокие уровни гормонов по сравнению с инвазированными нелечеными животными. В группе, где использовался мебендазол, концентрация ТТГ и T_4 была выше, чем у инвазированных животных, не получавших препарат, на 48% и 32% ($P < 0,05$) и составила 87% ($P > 0,05$) и 75 % ($P < 0,05$) от показателей группы интактного контроля. У животных, которым вводили альбендазол, уровни ТТГ и T_4 оказались выше на 53% и 38% ($P < 0,05$) по сравнению с нелечеными зараженными животными и находились в пределах 92% ($P > 0,05$) и 81 % ($P < 0,05$) от интактного контроля. У животных, пролеченных левамизолом, уровни ТТГ и T_4 были выше на 56% и 43% ($P < 0,05$) по сравнению с нелечеными инвазированными животными и составили 95% и 86% ($P > 0,05$) от интактного контроля соответственно.

Концентрация T_3 у зараженных животных, пролеченных мебендазолом, альбендазолом или левамизолом, была выше на 5-18%, чем у инвазированных контрольных животных и составила 63%, 76% и 74% от интактного контроля ($P < 0,05$) (рис.1).

Рис. 1 Уровни ТТГ, T_3 и T_4 в крови крыс Wistar при терапии миграционного аскаридоза мебендазолом, альбендазолом или левамизолом, а также индометацином в сочетании с антигельминтиком



И - инвазия, М - мебендазол, А - альбендазол, Л - левамизол, Ин - индометацин

В группах, где проводилась терапия, включающая сочетанное введение антигельминтика с индометацином, наблюдались более высокие уровни ТТГ, T_3 и T_4 по сравнению с инвазированным контролем. Однако концентрации гормонов оказались ниже, чем аналогичные показатели у животных, получавших только антигельминтик. Уровни ТТГ, T_3 и T_4 в группе **И+М+Ин** составили 76%, 70% и 71% ($P < 0,05$) от интактного контроля, в группе **И+А+Ин** - 89%, 76% и 69%, в группе **И+Л+Ин** - 83%, 65% и 81% соответственно (рис.1). При лечении альбендазолом и левамизолом показатели ТТГ достоверно не отличались от показателей интактного контроля, тогда как отличия в показатели T_3 и T_4 были достоверными.

ОБСУЖДЕНИЕ

Миграция личинок *A. suum* сопровождается линькой и выделением метаболитов, обеспечивающих сенсибилизацию организма хозяина антигенами паразита. При этом повышается уровень стероидных гормонов надпочечников [7], что в свою очередь приводит к снижению реакции тиреотрофов на действие тиреотропин-релизинг фактора [9] и уменьшению секреции ТТГ и гормонов щитовидной железы.

Введение мебендазола, альбендазола или левамизола с 4 по 6 дни инвазионного процесса, вызывает гибель личинок аскарид и сопровождается массовым выбросом продуктов их распада в ткани хозяина. Тем не менее, на 7-е сутки инвазии у животных, получавших препараты, снижения функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы, по сравнению с инвазированным контролем, не наблюдалось. Напротив, уровень их гормонов оказался выше. Это связано с тем, что соматические антигены гельминтов вызывают менее выраженный иммунизирующий эффект, чем их секреторно-экскреторные комплексы [4]. Кроме того, личинки аскарид разного возраста обладают разной антигенной активностью. Имеются экспериментальные данные о том, что образование преципитатов в противо-

аскаридной сыворотке наблюдается только вокруг личинок, выделенных из легких, но не из печени [4]. Именно во время линьки в легких, при переходе личинок III-й стадии в IV-ю, выделяются метаболиты с высокой иммуногенной активностью, способные вызывать острые аллергические реакции и изменять нейрогуморальный гомеостаз хозяина. Специфическая терапия, проведенная на начальных этапах миграционного аскаридоза, резко уменьшила количество личинок, достигших легких. Это снизило остроту аллергических реакций и обеспечило менее выраженные изменения секреции ТТГ, T_3 и T_4 .

У животных, которым вводили альбендазол или левамизол, уровень гормонов был выше на 8-13% по сравнению с животными, получавшими мебендазол. Возможно, это связано с иммуномодулирующим действием альбендазола и левамизола [8].

Применение индометацина снижает остроту аллергических реакций [3], однако не обеспечивает более высоких показателей ТТГ, T_3 и T_4 , что может быть связано со специфическим действием индометацина на секрецию ТТГ и тиреоидных гормонов щитовидной железы [10].

ВЫВОДЫ

1. Миграционный аскаридоз сопровождается снижением уровней ТТГ, T_3 и T_4 .
2. При терапии миграционного аскаридоза мебендазолом, альбендазолом или левамизолом, проведенной на ранних этапах инвазии, уровни ТТГ, T_3 и T_4 повышаются по сравнению с таковыми у инвазированных нелеченных животных, но остаются ниже, чем у интактного контроля.
3. Сочетанное введение индометацина с мебендазолом, альбендазолом или левамизолом при миграционном аскаридозе не обеспечивает рост уровней ТТГ, T_3 и T_4 по сравнению с введением только одного антигельминтика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астафьев Б.А. Очерки по общей патологии гельминтозов человека. – М.: Медицина, 1975, - 288 с.
2. Бекиш Вл.Я. Методика получения культуры инвазионных яиц аскарид // В кн.: Пятый Республиканский съезд специалистов клинической лабораторной диагностики Беларуси. Материалы съезда. – Мн., 1997. - С. 140-141.
3. Бекиш О.-Я.Л., Озерецковская Н.Н. Влияние противовоспалительных нестероидных средств на течение экспериментального трихинеллеза у белых крыс// Материалы докладов к IV Всесоюз. конф. по проблеме трихинеллеза человека и животных (15-17 мая, 1985 г.). – Ереван, 1985. - С. 66-68.
4. Лейкина Е.С. Антигены гельминтов и их применение для диагностики и профилактики гельминтозов // Мед. паразитол. и паразитар. болезни. - 1968. – N2. - С. 233-240.
5. Логишинец И.А. Функциональная активность щитовидной железы при экспериментальном аскаридозе // Тканевые гельминтозы: диагностика, патогенез, клиника, лечение и эпидемиология / Тр. науч.-практ. конф. – Витебск., 2000. - С. 32-35.
6. Логишинец И.А., Бекиш О.-Я.Л. Динамика функциональных изменений гипофизарно-тиреоидной системы крыс линии Wistar при миграционном аскаридозе // Эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика паразитарных заболеваний человека / Тр. III междунар.науч.-практ. конф., Витебск, 2002– С.156-161
7. Максимов П.И., Астафьев Б.А. Гельминтозы в судебно-медицинской диагностике // Отв. ред. д-р мед. наук проф. Г.А.Ботезату. - Кишинев, Штиинца. - 1984. - 208 с.
8. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России: Справочник. – М.: АстраФармСервис, 1995. – С.559-560.
9. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты // Под ред. проф. Кубарко А.И. и проф. Yamashita S. - Минск. - Нагасаки. - 1998. - 368с.
10. Mashita K; Tajima K; Kawamura S; Tarui S // Inhibition of TSH-stimulated thyroid

hormone release and potentiation of TRH-stimulated TSH release by indomethacin in perfusion systems of rat thyroids and pituitaries/ *Experientia*. –1984, p. 1429-1431.

SUMMARY

I.A. LOGISHYNETS

THE FUNCTIONAL CONDITION OF PITUITARY-THYROID SYSTEM DURING SPECIFIC AND PATHOGENIC THERAPY OF MIGRATIONAL ASCARIASIS

The functional condition of pituitary-thyroid system of Wistar-line rats infected by *Ascaris suum* eggs during their specific and pathogenic therapy was studied. Mebendazole, albendazole, levamisole and their complexes together with non-steroid antiinflammatory drug indomethacine were used in treatment. It was shown that specific and pathogenic therapy which has been carried out from 4 till 6 days post infection rises the levels of hormones in animals which were infected but untreated. It is associated with the fact that somatic antigens getting into tissue of the host because of parasites death. They have less immunized activity than their secreted and excreted producing by larvae during moulting in lungs.